



## ВОЗМЕЩЕНИЕ ПОЛОСТНОГО ДЕФЕКТА КОСТИ В УСЛОВИЯХ ИМПЛАНТАЦИИ СЕТЧАТЫХ КОНСТРУКЦИЙ ИЗ НИКЕЛИДА ТИТАНА

ФГБУ «Российский научный центр «Восстановительная травматология и ортопедия»

им. акад. Г.А. Илизарова», г. Курган,

Российская Федерация

**Цель.** Изучение морфологических особенностей репаративного костеобразования при возмещении полостного дефекта метафиза бедренной кости в условиях имплантации сетчатых конструкций из никелида титана.

**Материал и методы.** У взрослых крыс-самцов линии Wistar в экспериментальной (n=25) и контрольной (n=25) группах моделировали полостные дефекты метафиза бедренной кости. Животным экспериментальной группы в дефект имплантировали сетчатый каркас из никелид-титановой нити, в контрольной группе дополнительных манипуляций не проводили. Общий срок эксперимента составил 90 суток. Использовали методы рентгенографии, гистологии, сканирующую электронную микроскопию и рентгеновский электронно-зондовый микроанализ, получали изображение кости в характеристическом рентгеновском излучении атомов кальция.

**Результаты.** Установлено, что на периостальной поверхности имплантата формируется слой плотной соединительной ткани, выполняющий функцию биологического защитного барьера, препятствующего прорастанию параоссальной соединительной ткани. Микропористая поверхность нитей имплантата обеспечивает клеточную адгезию и тканевую интеграцию. Мелкоячеистая структура имплантата и наноструктурированность его поверхности создают капиллярные свойства, благодаря которым происходит адсорбция эндогенных костных морфогенетических белков и факторов роста. Функциональная активность последних обеспечивает остеокондуктивность и остеоиндуктивность имплантата. Репаративное костеобразование с использованием имплантата осуществляется по прямому интрамембранозному типу. Возмещение дефекта осуществляется костной тканью, объемная плотность которой более чем в полтора раза превышает контрольные показатели. Минеральный состав регенерата приближается к показателям губчатой кости неповрежденного метафиза. В дефекте формируется композитный биоматериал: армированная нитями из никелида титана плотная волокнистая соединительная ткань, губчатая и компактная кость.

**Заключение.** Имплантат из сетчатых конструкций никелида титана обладает биосовместимостью и выраженными остеопластическими свойствами, купирует воспалительный процесс. Он может с успехом применяться в ортопедической хирургии для лечения полостных дефектов костей, особенно у пациентов с ослабленным репаративным потенциалом.

**Ключевые слова:** дефект кости, репаративный остеогенез, имплантат, сетчатые конструкции, никелид титана, биосовместимость, воспалительный процесс

**Objectives.** To study the morphological features of reparative bone formation in metaphysis cavity defect filling by implanting mesh constructs of titanium nickelide.

**Methods.** In adult male rats of Wistar lines in the experimental (n=25) and control (n=25) groups, the metaphysis cavity defects of the femur were modeled. The frame made of titanium-nickelide mesh was implanted into the bone defect in the animals of the experimental group; in the control group no additional manipulations were performed. The total experiment term made up 90 days. The methods of radiography, histology, scanning electron microscopy and X-ray electron probe microanalysis were used; the bone image in the characteristic X-ray of calcium atoms was obtained.

**Results.** It was found out that on the periosteal surface of the implant, a layer of dense connective tissue was formed to serve as a biological protective barrier preventing the paraosseal connective tissue germination. The microporous surface of the implant provides cell adhesion and tissue integration. Fine-meshed structure of the implant and its nanostructuring surface provide capillary properties, resulting in the adsorption of endogenous bone morphogenetic proteins and growth factors. The functional activity of the latter provides osteoconductivity, osteoinductivity of the implant. Reparative bone formation using the implant is carried out by the direct intramembranous type. Compensation of defect is performed by osseous tissue, the bulk density of which is more than one and a half times higher the control values. Chemical composition of the regenerate, which formed after implantations into the tibial bone defect, approaches to the indices of the trabecular bone of the intact metaphysis. A composite biomaterial is formed in the defect – a dense fibrous connective tissue reinforced by the threads of titanium nickelide, a trabecular bone and compact bone.

**Conclusion.** The mesh constructions of titanium nickelide implant has biocompatibility and marked osteoplastic properties and relieves the inflammatory process. It can be successfully used in orthopedic surgery for the treatment of cavity defects of bones, especially in patients with impaired reparative potential.

*Keywords: bone defect, reparative osteogenesis, implant, mesh constructions, titanium nickelide, biocompatibility, inflammatory process*

Novosti Khirurgii. 2017 Mar-Apr; Vol 25 (2): 115-123

Compensation of Cavitary Bone Defects under Implantation of Titanium Nickelide Mesh Constructions

Y.M. Iryanov, D.Y. Borzunov, O.V. Dyuryagina

### Введение

Главным препятствием реституции больших по объему дефектов кости является вращение с периостальной поверхности соединительной ткани, что обусловлено более высокой скоростью миграции фибробластов по сравнению с остеогенными клетками [1, 2, 3]. Это может полностью или частично ингибировать процесс репаративного костеобразования и явиться причиной замещения дефекта плотной соединительной тканью по типу рубцовой. Для обеспечения оптимальных условий формирования органотипичного регенерата была разработана методика направленного репаративного остеогенеза с использованием мембранной технологии, препятствующей проращению соединительной ткани [4, 5]. Для этой цели применяют мембраны из синтетических и природных материалов, которые, однако, не остеointегируются и могут вызвать воспалительную реакцию и отек тканей, при их использовании необходимо повторное оперативное вмешательство [6, 7]. Новые возможности возникли благодаря внедрению медицинских технологий, связанных с применением имплантатов на основе никеля и титана, которые по механическим характеристикам приближаются к костной ткани и являются биосовместимыми [8]. Положительные результаты в этих исследованиях были получены при моделировании только небольших дырчатых костных дефектов, которые выполнялись без контрольной серии экспериментов. Лечение больших по объему полостных костных дефектов в условиях имплантации сетчатых структур из никелида титана и морфологические особенности формирующегося при этом регенерата кости ранее не были исследованы. Это демонстрирует актуальность, новизну и необходимость проведения настоящего исследования.

**Цель.** Изучение морфологических особенностей репаративного костеобразования при возмещении полостного дефекта метафиза бедренной кости в условиях имплантации сетчатых конструкций из никелида титана.

### Материал и методы

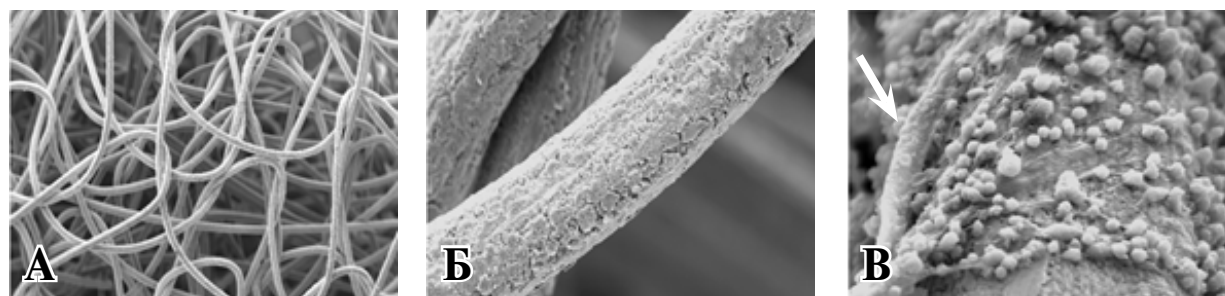
**Объект и условия проведения исследования.** Экспериментальная работа выполнена по типу

рандомизированного контролируемого слепого исследования, в котором данные собирались от основной (экспериментальной) и контрольной групп. Распределение животных по группам осуществляли, используя рандомизацию — метод последовательных номеров, выбранных из таблицы случайных чисел. Слепление (маскирование) осуществляли, путем предотвращения осведомленности персонала вивария, лаборантов-гистологов, оператора электронного микроскопа и научных сотрудников о том, какие из полученных данных и наблюдений относятся к экспериментальной, а какие — к контрольной группе.

В эксперимент включены 2 группы крыс-самцов в возрасте 7-8 месяцев линии Wistar с массой тела 340-390 г, которых разделили на основную (экспериментальную) группу (n=25) и группу сравнения (контрольную) (n=25). Все группы животных находились в одинаковых стандартных условиях содержания и кормления, что позволило достоверно оценить эффективность разработанной технологии лечения полостного дефекта кости. Все манипуляции проводены в соответствии с приказом Минздрава РФ №708н от 23.08.2010 г. «Об утверждении правил лабораторной практики» и одобрены Комитетом по этике ФГБУ Российского научного центра «Восстановительная травматология и ортопедия» им. акад. Г.А. Илизарова Минздрава РФ (протокол № 3 (16) 02.09.2010 г.). Эксперименты выполнены в лаборатории морфологии и виварии РНЦ «Восстановительная травматология и ортопедия».

**Описание вмешательства.** Под общим наркозом (внутримышечно раствор рометара 8 мг/кг и золетил 4 мг /кг) у животных экспериментальной и контрольной групп в дистальном метафизе бедренной кости моделировали полостные дефекты. С помощью портативной бормашины стоматологическим бором с латеральной поверхности формировали несквозные дефекты сфероидальной формы объемом 0,02 см<sup>3</sup>, что составляло около 40% общего объема метафиза. Животным экспериментальной группы непосредственно после операции в дефект имплантировали трехмерные сетчатые конструкции из никелида титана. В контрольной группе животных имплантат не применяли.

**Характеристика имплантата.** Имплантат имел массу 0,017±0,001 г (M±m), объем 0,02±0,001 см<sup>3</sup> (M±m) и представлял собой



**Рис. 1.** Имплантируемая в дефект метафиза бедренной кости сетчатая конструкция из никелида титана. А — общий вид имплантата. Б — микрорельеф поверхностного слоя нити имплантата. В — адгезия малодифференцированных клеток и новообразованных капиллярных терминалей (стрелка) на поверхности нити через 7 суток после операции. Сканирующая электронная микроскопия. Ув.: А —  $\times 13$ , Б —  $\times 190$ , В —  $\times 600$ .

сетчатый каркас, выполненный из никелид-титановой нити марки ТН-10 калибром 90 мкм, сформированный по типу трикотажной вязки (рис. 1 А) с ячейками — сквозными открытыми макропорами 100–300 мкм в диаметре [9]. Никелид-титановая нить была изготовлена из композиционного материала, включающего сердцевину из наноструктурного монолитного никелида титана и пористый поверхностный слой (оболочку) толщиной 5–7 мкм оксида титана (НИИ медицинских материалов и имплантатов с памятью формы ООО Научно-производственное предприятие «МИЦ», г. Томск, Россия; сертификат № РООС RU.АЯ79Н18304). Микрорельеф поверхностного слоя нити характеризовался резко выраженной шероховатостью и наноструктурированностью, наличием множества взаимосвязанных открытых микропор капиллярного типа (рис. 1Б, 1В). Пористость имплантата составляла  $73,6 \pm 3,56\%$  ( $M \pm m$ ).

**Методы исследования и регистрации исходов.** Через 7, 14, 30, 60 и 90 суток после операции животных выводили из эксперимента методом декапитации под общим наркозом. Использовали по 5 животных на каждую временную точку. Использовали методы рентгенографии, гистологии, сканирующую электронную микроскопию и рентгеновский электронно-зондовый микроанализ. Рентгенографию осуществляли сразу после операции и на различных этапах эксперимента. Исследование проводили на рентгенологическом аппарате TOSHIBA (Rotanode) Model E7239. N: 10G749 (Япония). Выполняли рентгенографию зоны оперативного воздействия в прямой и боковой проекции. Сила тока составляла 3,2–2,5 мА, напряжение — 42–43 кВ, фокусное расстояние — 97 см, выдержка выставлась автоматически. Мета-эпифизарную зону бедренной кости оперированной и контралатеральной конечности у всех животных выпиливали, фиксировали в 2% растворе параформальдегида и глутаральдегида на фосфатном буфере при pH 7,4 и заливали

в аралдит (без декальцинации) и парафин (по общепринятой методике после декальцинации в 7% азотной кислоте). Парафиновые гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином и по Ван-Гизону. Гистологические препараты изучали, используя микроскоп Stemi 2000-C (Carl Zeiss MicroImaging GmbH, Германия). Область дефекта метафиза кости в аралдитовых блоках полировали и полученную поверхность исследовали при помощи рентгеновского электронно-зондового микроанализатора INCA-200 Energy (Oxford Instruments, Analytical Limited, Великобритания). С помощью этого прибора определяли в регенерате и метафизе контралатеральной конечности объемную плотность костной ткани, индекс компактности костной ткани и содержание (в массовых процентах) остеотропных макроэлементов: кальция, фосфора, магния, натрия и серы, а также получали изображения регенерата и метафиза в характеристическом рентгеновском излучении атомов кальция, на которых осуществляли необходимые измерения. Тканевые структуры регенерата в аралдитовых блоках выявляли после дозированной обработки в 2% растворе этиолята натрия (насыщенный раствор NaOH в абсолютном этаноле) для удаления аралдита. Препараты напыляли сплавом платины и палладия (в соотношении 1:3) в ионном вакуумном напылителе IV-6 (Eico, Япония) и изучали в сканирующем электронном микроскопе JSM-840 (Jeol, Япония) во вторичных электронах при ускоряющем напряжении 20 кВ.

Статистический анализ проводили с использованием программы «Microsoft Excel — 2010» (Certain templates developed for Microsoft Corporation by Impressa Systems, Santa Rosa, California). Для доказательства нормальности распределения при помощи указанной программы рассчитывали эмпирические значения эксцесса и асимметрии. Данные представляли в виде средней величины ( $M$ ) и ошибки репрезентативности ( $m$ ). Значимость межгрупповых

различий сравниваемых параметров, учитывая нормальность распределения, рассчитывали с использованием t-критерия Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

**Замещение дефекта кости через 7 и 14 суток после операции.** У животных в контрольной группе в день операции дефект хорошо визуализировался, края были ровные, полость дефекта хорошо просматривалась. Площадь дефекта составляла 21,4% площади проксимального метафиза. Через 7, 14 суток после операции в обеих группах животных отмечали репаративный костеобразовательный процесс, который осуществлялся со стороны периоста, эндоста, костного мозга и поврежденных костных структур краев дефекта. В контрольной группе животных в периостальной зоне формировался соединительнотканый регенерат, коллагеновые волокна которого лентовидными пучками врастали из надкостницы в центральную зону дефекта. Дефект был замещен рыхлой соединительной и грануляционной тканью, в которой располагались очаги лимфоцитарной, нейтрофильной, макрофагальной и плазматической инфильтрации и сгустки фибрина. У наружных краев дефекта в области надкостницы, а также со стороны эндоста формировались островки ретикулофиброзной костной ткани, представленные мелкоячеистой сетью переплетенных костно-остеоидных трабекул. У внутренних

краев дефекта наблюдались хаотично расположенные фрагменты поврежденных костных структур и отдельные не связанные между собой очаги новообразованной костной ткани в виде коротких костно-остеоидных трабекул, выстилающих внутреннюю поверхность дефекта. Объемная плотность костной ткани в дефекте и индекс компактности регенерата через 14 суток после операции в группе контрольных животных составляли около 30% ( $p < 0,001$ ) показателей неповрежденного метафиза (таблица 1).

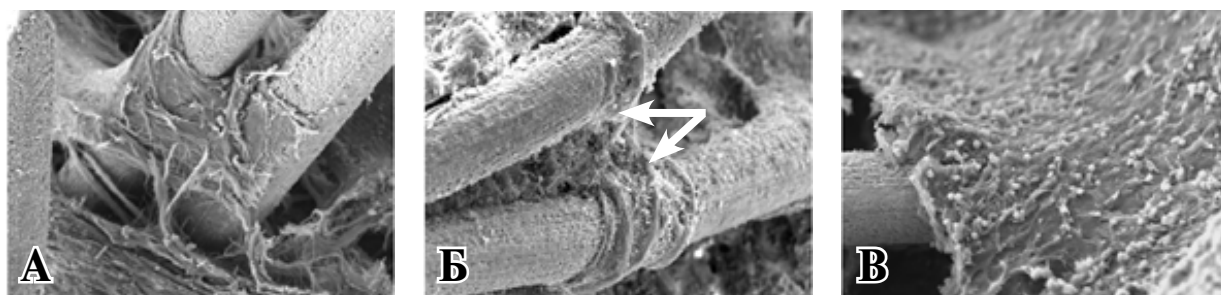
В экспериментальной группе животных через 7, 14 суток после операции в периостальной зоне дефекта вокруг нитей и ячеек имплантата формировалась тонкая мембраноподобная оболочка из соединительной ткани (рис. 2 А). Формирование оболочки начиналось на поверхности нити в местах ее переплетений и распространялось от периферии ячеек к их центру. Оболочка имела слоистое строение. Внутренний слой состоял из плотной оформленной соединительной ткани. Коллагеновые волокна и новообразованные капиллярные терминалы были собраны в плотные, циркулярно ориентированные шнуровидные пучки и в форме муфты оплетали нити имплантата, были жестко фиксированы к их микропористой поверхности, врастали в просветы между ними и обеспечивали фиксацию нитей имплантата между собой и в дефекте кости (рис. 2 Б). Наружный слой оболочки был образован плотной неоформленной соединительной тканью, тонкие плоские, волнообразно извитые пучки коллагеновых волокон которой располагались

Таблица 1  
**Объемная плотность костной ткани в дефекте метафиза в контрольной (К) и экспериментальной (Экс) группе животных и в неповрежденном метафизе контралатеральной конечности ( $M \pm m$ )**

Показатель	Срок эксперимента, сут						Метафиз (n=5)
	14		30		60		
	К (n=5)	Экс (n=5)	К (n=5)	Экс (n=5)	К (n=5)	Экс (n=5)	
Костная ткань, %	8,44±0,38	12,17±0,61 <sup>1</sup>	13,54±0,68	19,76±0,96 <sup>1</sup>	15,02±0,74	22,98±1,09 <sup>1</sup>	25,07±1,21
Индекс компактности	0,09±0,005	0,14±0,01 <sup>3</sup>	0,16±0,01	0,25±0,02 <sup>2</sup>	0,18±0,01	0,30±0,02 <sup>2</sup>	0,33±0,02

Примечание: <sup>1, 2, 3</sup> — межгрупповые различия (<sup>1</sup> —  $p < 0,001$ , <sup>2</sup> —  $p < 0,01$ , <sup>3</sup> —  $p < 0,05$ ).

**Рис. 2. Соединительнотканная оболочка на поверхности имплантата в периостальной области дефекта кости. А — через 7 суток. Б, В — через 14 суток после операции. Стрелками отмечены новообразованные капилляры, оплетающие нити имплантата. Сканирующая электронная микроскопия. Ув.: А, Б —  $\times 150$ , В —  $\times 260$ .**



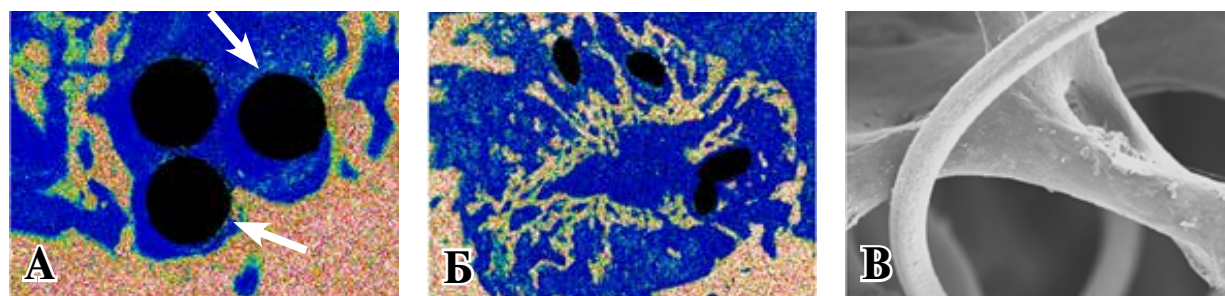


мелкоячеистой сетью между шнуровидными пучками каркаса внутреннего слоя и были связаны с окружающими костными структурами (рис. 2 В). Под соединительнотканной оболочкой в эндостальной и центральной зоне дефекта и по его краям вокруг структур имплантата и на их поверхности определялись области активного аппозиционного костеобразования. Непосредственно на поверхности нитей имплантата формировался слой ретикулофиброзной костной ткани толщиной 300-400 мкм, образуя остеоинтегративное соединение (рис. 3 А). Нити имплантата покрывались минерализующимся костным матриксом в участках остеоинтеграции. Новообразованные трабекулы врастали в мелкоячеистую структуру имплантата (рис. 3 Б, 3 В). Результаты количественных исследований (таблица 1) свидетельствовали о значительной активизации репаративного ко-

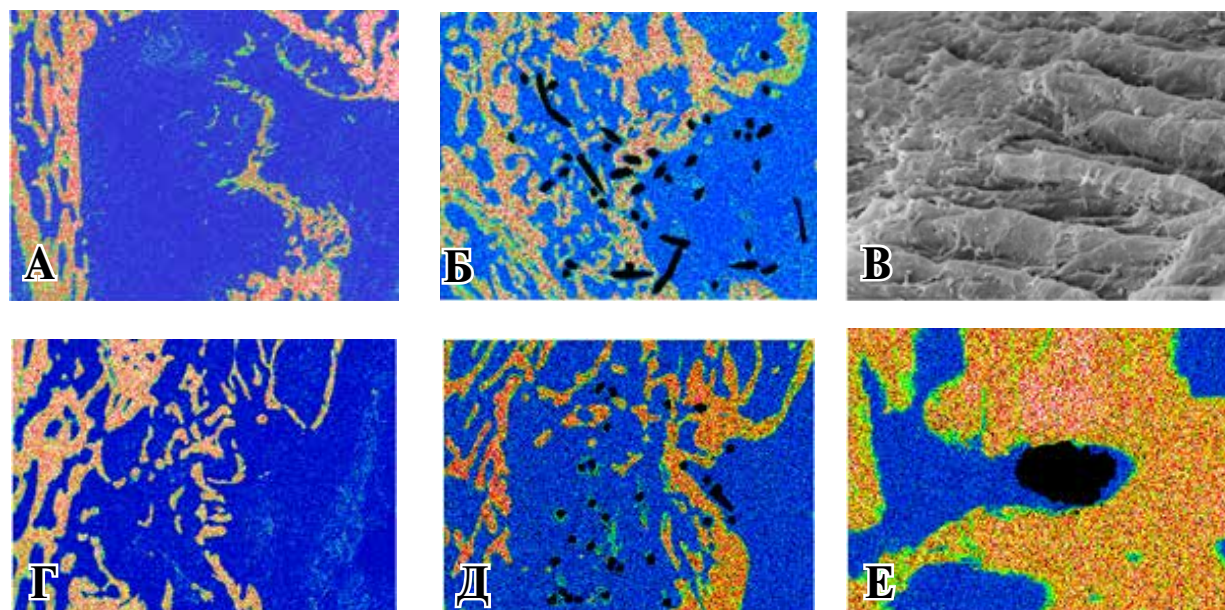
стеобразования и увеличении степени зрелости новообразованной костной ткани в регенератах животных экспериментальной группы по сравнению с контрольной. Так, объемная плотность костной ткани в дефекте составляла 144,19%, а индекс компактности — 155,56% по сравнению с показателями в контрольной группе животных ( $p < 0,001$ ).

**Замещение дефекта кости через 30, 60 суток после операции.** В контрольной группе животных дефект был замещен регенератом с преобладанием слабо минерализованной плотной неоформленной соединительной ткани, врастающей с периостальной поверхности. Выявлялись начальные этапы периостально-интермедиарного сращения и формирования кортикального слоя, напоминающего по строению губчатую кость (рис. 4 А, 4 Г). Оперированная зона метафиза в периостальной зоне приоб-

**Рис. 3.** Репаративный остеогенез в дефекте метафиза бедренной кости в экспериментальной группе животных. А — через 7 суток. Б, В — через 14 суток после операции. Стрелками отмечены участки остеоинтеграции. А, Б — карты рентгеновского электронно-зондового микроанализа, изображения в характеристическом рентгеновском излучении атомов кальция. В — сканирующая электронная микроскопия (органические компоненты удалены 6% раствором гипохлорита натрия). Ув.: А —  $\times 100$ , Б —  $\times 25$ , В —  $\times 75$ .



**Рис. 4.** Замещение дефекта метафиза бедренной кости в контрольной (А, Г) и экспериментальной (Б, В, Д, Е) группах животных. А, Б, В — через 30 суток после операции. Г, Д, Е — через 60 суток. А, Б, Г, Д, Е — карты рентгеновского электронно-зондового микроанализа, изображения в характеристическом рентгеновском излучении атомов кальция. Ув.: А, Б, Г, Д —  $\times 13$ , Е —  $\times 100$ . В — сканирующая электронная микроскопия. Ув.  $\times 330$ .



ретала ярко выраженную конусовидную форму с преобладанием слабо кальцифицированной ретикулофиброзной костной ткани. Мелко-ячеистые костные структуры периостального регенерата сливались с новообразованными трабекулами эндоста, дугообразно врастали в центральную зону дефекта и формировали тонкий серповидный слой новообразованной кортикальной кости (рис. 4 А). Очаги остеогенеза наблюдали в центральных и краевых зонах дефекта, где выявлялись участки остеоида и фрагменты новообразованных, слабо минерализованных ретикулофиброзных костных трабекул, изолированных друг от друга широкими прослойками рыхлой соединительной ткани с полостями, заполненными лимфоцитарными и макрофагальными элементами. Объемная плотность костной ткани в дефекте, индекс компактности регенерата, содержание кальция и фосфора составляли 50-60% показателей неповрежденного метафиза ( $p < 0,001$ ) (таблицы 1, 2).

В экспериментальной группе животных в этот период эксперимента область костного дефекта была замещена регенератом, в котором преобладала губчатая кость (рис. 4 Б, Д). Был сформирован новообразованный участок кортикального слоя, представленный компактной костью пластинчатого строения. На

периостальной поверхности дефекта вокруг имплантата располагались пучки коллагеновых волокон плотной соединительной ткани защитной оболочки, формирующие сплетения по типу деревенской изгороди (рис. 4 В), примыкающие с эндостальной поверхности к костным трабекулам пластинчатого строения, внутри которых выявлялись новообразованные остеоны. В области интермедиарной зоны регенерата костные трабекулы сливались между собой, образуя компактную кость. Нити имплантата обрастали новообразованной костной тканью, образуя композитную биологическую ткань — армированную нитями никелида титана костную ткань (рис. 4 Е). Объемная плотность костной ткани, индекс компактности и степень минерализации регенерата были несколько меньше по сравнению с показателями неповрежденного метафиза, но через 60 суток после операции эти отличия уже не являлись статистически достоверными, вместе с тем они были более чем в полтора раза больше ( $p < 0,001$ ) показателей в контрольной группе животных (таблицы 1, 2).

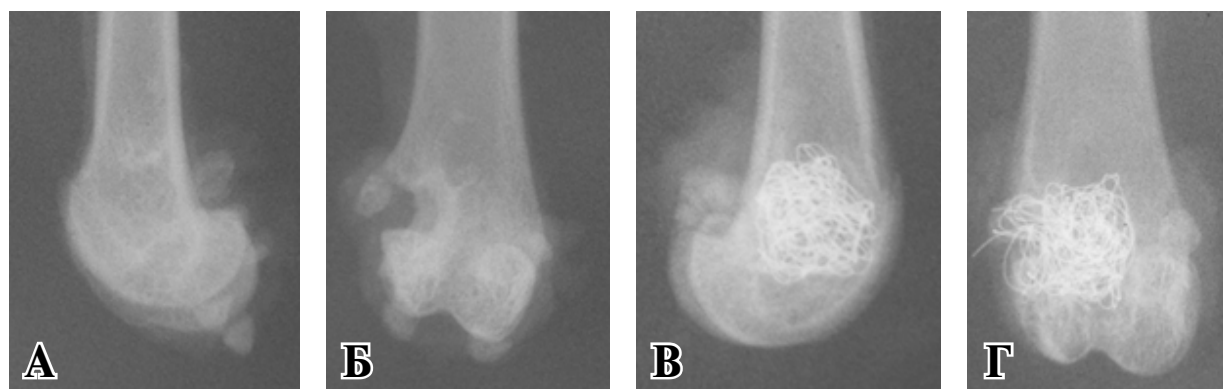
**Замещение дефекта кости через 90 суток после операции.** У крыс в контрольной группе к 90 суткам эксперимента не происходило полного замещения дефекта кости и восстановления ее анатомических контуров (рис. 5 А, 5 Б). Объ-

Таблица 2  
Содержание остеотропных химических элементов в регенерате в контрольной и экспериментальной группах животных через 60 и 90 суток после операции и в неповрежденном метафизе контралатеральной конечности ( $M \pm m$ , %)

Показатели	Контроль (n=5)		Эксперимент (n=5)		Метафиз (n=5)
	60 сут	90 сут	60 сут	90 сут	
Натрий	0,41±0,02	0,41±0,02	0,44±0,02	0,44±0,02	0,40±0,02
Магний	0,22±0,01	0,22±0,01	0,25±0,01	0,25±0,01	0,22±0,01
Фосфор	1,93±0,04	1,93±0,04	2,94±0,13 <sup>1</sup>	2,94±0,13 <sup>1</sup>	3,22±0,15
Сера	0,23±0,01	0,23±0,01	0,30±0,02 <sup>2</sup>	0,30±0,02 <sup>2</sup>	0,22±0,01
Кальций	3,85±0,16	3,85±0,16	5,89±0,26 <sup>1</sup>	5,89±0,26 <sup>1</sup>	6,44±0,31

Примечание: <sup>1, 2</sup> — межгрупповые различия (<sup>1</sup> —  $p < 0,001$ , <sup>2</sup> —  $p < 0,05$ ).

Рис. 5. Замещение дефекта кости через 90 суток после операции. Рентгенограммы препаратов бедренной кости крыс контрольной (А, Б) и экспериментальной (В, Г) групп в боковой и прямой проекциях.



емная плотность костной ткани в дефекте в этот период эксперимента составляла 59,91%, содержание кальция — 59,78% и фосфора — 59,94% ( $p < 0,001$ ) показателей неповрежденного метафиза (таблица 1, 2).

У животных в экспериментальной группе наблюдали полное замещение дефекта дистального метафиза бедренной кости (рис. 5 В, 5 Г). Миграцию структур имплантата не отмечали, его ячейки были равномерно заполнены новообразованной костной тканью, рентгенологическая плотность которой была аналогична плотности «материнской кости». Анатомический контур сегмента кости был восстановлен. Морфологические исследования показали, что в экспериментальной группе животных через 90 суток после операции дефект был замещен регенератом, характеризующимся наличием сети зрелых утолщенных костных трабекул (рис. 6 А, 6 Б).

Был сформирован участок кортикального слоя, представленный компактной костью пластинчатого строения (рис. 6 А, Б). Нити имплантата полностью обрастали новообразованной костной тканью (рис. 6 Б), а в периостальной зоне — плотной волокнистой соединительной тканью (рис. 6 В). При этом формировалась искусственная армированная биологическая ткань (композитный биоматериал). Объемная плотность костной ткани, индекс компактности и степень минерализации регенерата в этот период эксперимента были несколько меньше по сравнению с показателями неповрежденного метафиза, но эти отличия не являлись статистически достоверными, вместе с тем они были более чем в полтора раза больше ( $p < 0,001$ ) показателей в контрольной группе животных (таблицы 1, 2).

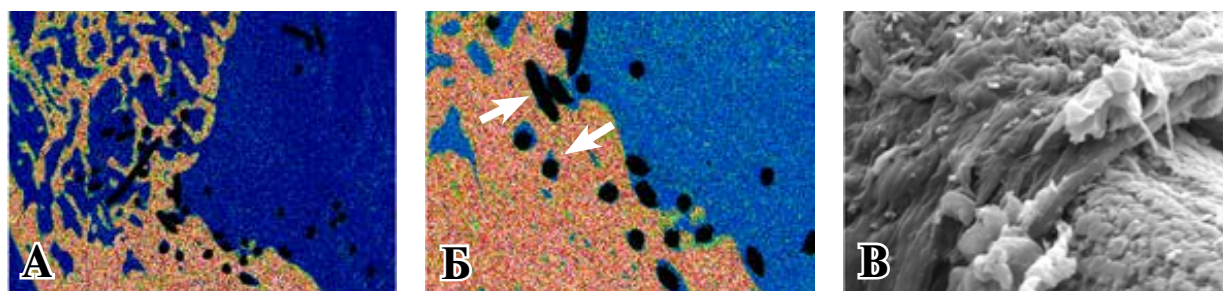
### Обсуждение

Замещение или реконструкция обширных полостных дефектов кости, обусловленных

врожденной или приобретенной патологией, является актуальной медицинской и социальной проблемой [10]. Основными методами оперативного лечения являются варианты костной пластики с применением различных синтетических, биологических и композиционных материалов. Однако при изучении отдаленных результатов установлено, что большинство этих материалов не остеointегрируется, а окружается фиброзной капсулой [11]. Использование собственной кости (аутотрансплантата) связано с дополнительным травмирующим воздействием и ограничено невозможностью забора необходимого количества аутогенного костного материала, особенно у детей. При этом возникает риск трансмиссии различных заболеваний и развития ряда серьезных осложнений иммунного характера, что нередко сопровождается отторжением трансплантата и нагноением в послеоперационном периоде [12]. Результаты настоящего исследования показали, что изученный имплантат хорошо выполнял форму дефекта, обладал хорошей биосовместимостью, выраженными остеокондуктивными свойствами. Микропористая структура поверхностного слоя нитей имплантата обеспечивала адгезию клеток регенерата и формирование остеointегративного соединения, которое сохранялось до конца эксперимента. Развитие остеогенной дифференцировки клеток на поверхности имплантата доказывалось наработкой ими специфического кальцифицированного матрикса. Ткани регенерата и кровеносные сосуды легко прорастали в толщу имплантата без нарушения его целостности. В периостальной области дефекта на поверхности имплантата формировался слой плотной соединительной ткани, который выполнял функцию биологического защитного барьера, препятствующего прорастанию пароссальной соединительной ткани. Возмещение дефекта осуществлялось губчатой костью, объемная плотность которой на всех этапах экс-

**Рис. 6.** Замещение дефекта кости животного экспериментальной группы через 90 суток после операции. А — органотипическая перестройка регенерата метафиза; Б — компактная кость регенерата, армированная нитями никелида титана (стрелки); В — плотная волокнистая соединительная ткань на периостальной поверхности регенерата, армированная нитями из никелида титана. А, Б — карты рентгеновского электронно-зондового микроанализа, изображения в характеристическом рентгеновском излучении атомов кальция.

Ув.: А —  $\times 13$ , Б —  $\times 26$ . Г — сканирующая электронная микроскопия. Ув.  $\times 1000$ .





перимента более чем в полтора раза превышала контрольные показатели, а ее минеральный состав приближался к показателям губчатой кости неповрежденного метафиза. Репаративное костеобразование осуществлялось по типу прямого интрамембранозного остеогенеза. Ни в одном из случаев не наблюдалось признаков воспалительного процесса, что подтверждали полученные нами ранее данные [8]. Впервые при имплантации получена искусственная композитная биологическая ткань, армированная нитями из никелида титана: плотная волокнистая соединительная ткань, губчатая и компактная кость. Мелкоячеистое строение и микропористость поверхности имплантированных структур создавали капиллярные свойства, благодаря которым происходила адсорбция (механическая импрегнация) эндогенных костных морфогенетических белков (ВМР) и факторов роста (цитокинов). Функциональная активность последних, обеспечивая пролиферацию и ускоренную дифференцировку остеогенных клеток, стимулируя синтез коллагена, остеокальцина, щелочной фосфатазы, активизируя минерализацию органического матрикса кости [12, 13], обеспечивала остеоиндуктивность имплантата.

### Заключение

Имплантат из сетчатых конструкций никелида титана является эффективным остеокондуктором и остеоиндуктором, обеспечивает пролонгированную активизацию репаративного костеобразования и пространственное развитие костной ткани в дефекте. Атравматичность оперативного вмешательства, отсутствие биологической реакции отторжения ставят исследованный имплантат в ряд наиболее оптимальных костнопластических материалов, а его применение представляется теоретически обоснованным и перспективным, особенно у пациентов с уменьшенным остеогенетическим и репаративным потенциалом, в том числе у пациентов зрелого и пожилого возраста, а также у детей.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Liu J, Kerns DG. Mechanisms of guided bone regeneration: a review. *Open Dent J.* 2014 May 16;8:56-65. doi: 10.2174/1874210601408010056. eCollection 2014.
2. Kim JY, Yang BE, Ahn JH, Park SO, Shim HW. Comparable efficacy of silk fibroin with the collagen membranes for guided bone regeneration in rat calvarial defects. *J Adv Prosthodont.* 2014 Dec;6(6):539-46. doi: 10.4047/jap.2014.6.6.539.
3. Jung RE, Fenner N, Hammerle CH, Zitzmann NU. Long-term outcome of implants placed with guided bone regeneration (GBR) using resorbable

- and non-resorbable membranes after 12-14 years. *Clin Oral Implants Res.* 2013 Oct;24(10):1065-73. doi: 10.1111/j.1600-0501.2012.02522.x.
4. Hammerle CH, Jung RE. Bone augmentation by means of barrier membranes. *Periodontol.* 2000. 2003;33:36-53. doi: 10.1046/j.0906-6713.2003.03304.x.
  5. Karring T, Nyman S, Gottlow J, Laurell L. Development of the biological concept of guided tissue regeneration—animal and human studies. *Periodontol.* 2000. 1993 Feb;1:26-35. doi: 10.1111/j.1600-0757.1993.tb00204.x.
  6. Schmidmaier G, Baehr K, Mohr S, Kretschmar M, Beck S, Wildemann B. Biodegradable polylactide membranes for bone defect coverage: biocompatibility testing, radiological and histological evaluation in a sheep model. *Clin Oral Implants Res.* 2006;17:439-44. doi: 10.1111/j.1600-0501.2005.01242.x.
  7. Van Leeuwen AC, Huddleston Slater JJ, Gielkens PF, de Jong JR, Grijpma DW, Bos RR. Guided bone regeneration in rat mandibular defects using resorbable poly(trimethylene carbonate) barrier membranes. *Acta Biomater.* 2012 Apr;8(4):1422-29. doi: 10.1016/j.actbio.2011.12.004.
  8. Iriyanov YM, Chernov VF, Radchenko SA, Chernov AV. Plastic efficiency of different implants used for repair of soft and bone tissue defects. *Bull Exp Biol Med.* 2013 Aug;155(4):518-21. doi: 10.1007/s10517-013-2191-4.
  9. Ирьянов ЮМ, Ирьянова ТЮ. Имплантат для замещения дефекта кости. Патент РФ № 111759, МПК A61F2/28. 27.12.2011.
  10. Миронов СП, Кокорина ЕП, Андреева ТМ, Огрызко ЕВ. Состояние травматолого-ортопедической помощи населению Российской Федерации. *Вестн Травматологии и Ортопедии им НН Приорова.* 2007;(3):3-10.
  11. Корж НА, Кладченко ЛА, Малышкина СВ. Имплантационные материалы и остеогенез. Роль оптимизации и стимуляции в реконструкции кости. *Ортопедия Травматология и Протезирование.* 2008;(4):5-14.
  12. Uebersax L, Hagenmüller H, Hofmann S, Gruenblatt E, Müller R, Vunjak-Novakovic G, et al. Effect of scaffold design on bone morphology in vitro. *Tissue Eng.* 2006 Dec;12(12):3417-29. doi:10.1089/ten.2006.12.3417.
  13. Osyczka AM, Diefenderfer DL, Bhargava G, Leboy PS. Different effects of BMP-2 on marrow stromal cells from human and rat bone. *Cells Tissues Organs.* 2004;176(1-3):109-19. doi:10.1159/000075032.

### REFERENCES

1. Liu J, Kerns DG. Mechanisms of guided bone regeneration: a review. *Open Dent J.* 2014 May 16;8:56-65. doi: 10.2174/1874210601408010056. eCollection 2014.
2. Kim JY, Yang BE, Ahn JH, Park SO, Shim HW. Comparable efficacy of silk fibroin with the collagen membranes for guided bone regeneration in rat calvarial defects. *J Adv Prosthodont.* 2014 Dec; 6(6): 539–46. doi: 10.4047/jap.2014.6.6.539.
3. Jung RE, Fenner N, Hammerle CH, Zitzmann NU. Long-term outcome of implants placed with guided bone regeneration (GBR) using resorbable and non-resorbable membranes after 12-14 years. *Clin Oral Implants Res.* 2013 Oct;24(10):1065-73. doi: 10.1111/j.1600-0501.2012.02522.x.



4. Hämmerle CH, Jung RE. Bone augmentation by means of barrier membranes. *Periodontol.* 2000. 2003;33:36-53. doi: 10.1046/j.0906-6713.2003.03304.x.
5. Karring T, Nyman S, Gottlow J, Laurell L. Development of the biological concept of guided tissue regeneration—animal and human studies. *Periodontol.* 2000. 1993 Feb;1:26-35. doi: 10.1111/j.1600-0757.1993.tb00204.x.
6. Schmidmaier G, Baehr K, Mohr S, Kretschmar M, Beck S, Wildemann B. Biodegradable polylactide membranes for bone defect coverage: biocompatibility testing, radiological and histological evaluation in a sheep model. *Clin Oral Implants Res.* 2006;17:439-44. doi: 10.1111/j.1600-0501.2005.01242.x.
7. Van Leeuwen AC, Huddleston Slater JJ, Gielkens PF, de Jong JR, Grijpma DW, Bos RR. Guided bone regeneration in rat mandibular defects using resorbable poly(trimethylene carbonate) barrier membranes. *Acta Biomater.* 2012 Apr;8(4):1422-29. doi: 10.1016/j.actbio.2011.12.004.
8. Iriyanov YM, Chernov VF, Radchenko SA, Chernov AV. Plastic efficiency of different implants used for repair of soft and bone tissue defects. *Bull Exp Biol Med.* 2013 Aug;155(4):518-21. doi: 10.1007/s10517-013-2191-4.
9. Iryanov IM, Iryanova TI. Implantat dlia zamesh-

cheniia defekta kosti [An implant to replace the bone defect]. Patent RF № 111759, MPK A61F2/28. 27.12.2011.

10. Mironov SP, Kokorina EP, Andreeva TM, Ogryzko EV. Sostoianie travmatologo-ortopedicheskoi pomoshchi naseleniiu Rossiiskoi Federatsii [State of trauma and orthopedic assistance to the population of the Russian Federation]. *Vestn Travmatologii i Ortopedii im NN Priorova.* 2007;(3):3-10.
11. Korzh NA, Kladchenko LA, Malysheva SV. Implantatsionnye materialy i osteogenez. Rol' optimizatsii i stimulatsii v rekonstruktsii kosti [Implantation materials and osteogenesis. The role of optimization and stimulation of bone reconstruction]. *Ortopediia Travmatologii i Protezirovaniye.* 2008;(4):5-14.
12. Uebersax L, Hagenmüller H, Hofmann S, Gruenblatt E, Müller R, Vunjak-Novakovic G, et al. Effect of scaffold design on bone morphology in vitro. *Tissue Eng.* 2006 Dec;12(12):3417-29. doi:10.1089/ten.2006.12.3417.
13. Osyczka AM, Diefenderfer DL, Bhargava G, Leboy PS. Different effects of BMP-2 on marrow stromal cells from human and rat bone. *Cells Tissues Organs.* 2004;176(1-3):109-19. doi:10.1159/000075032.

#### Адрес для корреспонденции

640014, Российская Федерация,  
г. Курган, ул. М. Ульяновой, д. 6,  
ФГБУ «Российский научный центр  
«Восстановительная травматология  
и ортопедия» им. акад. Г.А. Илизарова»,  
лаборатория морфологии,  
тел. раб.: +7(3522) 43-08-83,  
e-mail: irianov@mail.ru,  
Ирьянов Юрий Михайлович

#### Address for correspondence

640014, Russian Federation,  
Kurgan, M. Ulyanov st., 6,  
FGBI «Russian Scientific Center  
«Restorative Traumatology  
and Orthopaedics named after Acad. GA Ilizarov»  
Morphology Lab.  
Tel.: +7 (3522) 43-08-83  
e-mail: irianov@mail.ru  
Yuri M. Iryanov

#### Сведения об авторах

Ирьянов Ю.М., д.б.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории морфологии ФГБУ «Российский научный центр «Восстановительная травматология и ортопедия» им. акад. Г.А. Илизарова». Борзунов Д.Ю., д.м.н., заместитель директора по научной работе ФГБУ «Российский научный центр «Восстановительная травматология и ортопедия» им. акад. Г.А. Илизарова». Дюрягина О.В., к.в.н., старший научный сотрудник лаборатории гнойной остеологии и замещения дефектов конечностей ФГБУ «Российский научный центр «Восстановительная травматология и ортопедия» им. акад. Г.А. Илизарова».

#### Information about the authors

Iryanov Y.M. MD, Professor, Chief Researcher of the morphology laboratory, FSBE «Russian Scientific Center «Restorative Traumatology and Orthopedics named after G.A. Ilizarov». Borzunov D.Y. MD, Deputy Director on research, FSBE «Russian Scientific Center Restorative Traumatology and Orthopedics Named after G.A. Ilizarov». Dyuryagina O.V. PhD, Senior Researcher of the laboratory of purulent osteology and replacement of limb defects, FSBE «Russian Scientific Center Restorative Traumatology and Orthopedics Named after G.A. Ilizarov».

#### Информация о статье

Поступила 23 ноября 2016 г.  
Принята в печать 30 января 2017 г.  
Доступна на сайте 28 марта 2017 г.

#### Article history

Received 23 November 2016  
Accepted 30 January 2017  
Available online 28 March 2017